

Användning av dexmedetomidin munhålegel för att lindra stress vid klinikbesök

*Use of dexmedetomidine oromucosal gel to relief stress during
clinic visits*

Therese Brodin och Jonna Ljungström



Examensarbete • 15 hp

Djursjukskötarprogrammet

Uppsala 2019

Användning av dexmedetomidin munhålegel för att lindra stress vid klinikbesök

Use of dexmedetomidin oromucosal gel to relief stress during clinic visits

Therese Brodin och Jonna Ljungström

Handledare: Lena Olsén, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator: Sanna Truelsen Lindåse, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp
Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E
Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad
Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0863
Program/utbildning: Djursjukskötarprogrammet

Utgivningsort: Uppsala
Utgivningsår: 2019
Omslagsbild: Orion Pharma
Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Stress, dexmedetomidin, sileo, munhålegel, hund, klinikbesök, veterinärbesök

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Det finns många djur som upplever ett klinikbesök som stressande. I vissa fall kan detta leda till att patienten inte kan undersökas, eller i värsta fall bli aggressiv. I dagsläget används substansen dexmedetomidin i en munhålegel (Sileo) för att minska stress hos hundar på nyår eller andra tillställningar där höga ljud förekommer. Dexmedetomidin är ett potent sederande preparat i högre dos, men i lägre doser kan man undvika sedering och ändå få den ångestdämpande effekten. Teoretiskt sett skulle denna substans också kunna lindra stress hos hundar vid ett veterinärbesök. Därav undersöker denna studie om dexmedetomidin munhålegel har någon fysiologisk effekt på stressade hundar under ett besök på klinik. För att nå resultat utfördes en experimentell studie på sex undervisningshundar tillhörande Sveriges lantbruksuniversitet (SLU). Studien var en *crossover* och försöket utfördes i fem omgångar, där första och sista omgångarna utgjorde en baseline och endast placebo gavs. På de tre omgångarna däremellan gavs antingen placebo, Sileo (DEX-M) eller Aptus Relax (vars effekt studeras i ett parallellt projekt). Försöket var enkelblindat och endast hundföraren visste vilket preparat som getts till vilken hund. Undervisningshundarna genomgick en enkel undersökning för att simulera en klinisk undersökning. Hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck, puls, rektaltemperatur och kontaktsökning dokumenterades under försöken. DEX-M har en positiv effekt ($p=0,005$) på stressade hundar i klinikbesök i jämförelse med placebo. I jämförelse med andra studier som behandlar samma ämne är det ett lågt deltagande. Däremot tillämpas 3R principen då hundarna är sin egen kontrollgrupp, samt att experimentet genomförs ihop med ett annat preparat.

Nyckelord: Stress, dexmedetomidin, Sileo, munhålegel, hund, veterinärbesök, klinikbesök

Abstract

Many animals experience stress in conjunction with a visit to the veterinary clinic. This may lead to an incomplete examination, or in the worst case, the patient may become aggressive. Today the substance dexmedetomidine is used in an oromucosal gel (Sileo) with the purpose to decrease stress in dogs on new-years, or other occasions where loud noises are present. Dexmedetomidine is a potent sedative substance in higher doses, but in a low dose you can avoid the sedative effect but keep the anxiolytic effect. Theoretically this substance could also ease stress with dogs in conjunction with a veterinary visit. Thus, this study analyses if dexmedetomidin oral gel has any clinical effect on stressed dogs. An experimental study was carried out on six dogs used for educational purposes on Swedish University of Agricultural Sciences (SLU). The study was a crossover and the experiment was performed in five rounds, where the first and last rounds constituted a baseline and only placebo was given. In the other three rounds, either placebo, Sileo (DEX-M) or Aptus Relax were given (the effect of Aptus Relax were studied in a parallel project). The experiment was single blinded and only the dog handler knew which preparation had been given to which dog. The dogs underwent a simple examination to simulate a visit to a veterinary clinic. Heart rate, respiratory rate, blood pressure, pulse, body temperature and whether or not the dog would interact with the nurse was documented during the experiment. DEX-M oromucosal gel has a positive effect ($p=0,005$) on stressed dogs during a veterinary visit. In comparison to other studies on the same subject, the number of participating dogs were low. However, the principal of 3R is applied since the dogs are their own control group as well as the experiment was performed together with another substance.

Keywords: Stress, dexmedetomidine, Sileo, oromucosal gel, dog, veterinary visit, clinical examination

Innehållsförteckning

Förkortningar/fackordlista	5
1 Inledning	7
1.1 Syfte	9
1.2 Frågeställning	9
1.3 Bakgrund	9
1.3.1 Dexmedetomidin munhålegel (Sileo)	9
1.3.2 Stress hos hund	10
2 Material och metod	11
2.1 Hundarna	11
2.2 Metod	11
2.3 Miljö och utrustning	13
2.4 Tillvägagångssätt	13
2.5 Analys av data	14
2.5.1 Interaktion	15
3 Resultat	16
3.1 Baseline	16
3.2 Statistiska värden	16
3.3 Mätvärden	17
3.4 Interaktion/beteende	18
4 Diskussion	22
4.1 Baseline	22
4.2 Resultat	22
4.3 Andningsfrekvens	23
4.4 Puls och hjärtfrekvens	24
4.5 MAP	24
4.6 Rektaltemperatur	24
4.7 Interaktion	25
4.8 Relaterade studier	25
4.9 Eventuella felkällor och störningar	26
4.10 Framtida undersökningar	28
4.11 Framtida användningsområden	29
4.12 Konklusion	30

Referenser	31
Tack 33	
Bilaga 1	34
Bilaga 2	35
Bilaga 3	36

Förkortningar/fackordlista

3R	<i>Replace, reduce, refine</i> , är ett etiskt synsätt där man försöker minska antalet levande djur i forskning.
Alfa2	Alfa-2-adrenoceptoragonist
Aptus Relax	Kompletteringsfoder till hund och katt som påstås ha en lugnande effekt. Tuggbitarna tillverkas av Orion Pharma
AF	Andningsfrekvens, räknas manuellt med hjälp av sänkning och höjning av bröstkorgen
ANOVA	En statistisk metod för att undersöka varianser mellan populationer. Ger färre typ 1 fel
Baseline	En utgångspunkt som används för att mäta skillnader
Crossover Studie	Fler än en substans har testats vid samma tillfälle
Bonferroni	En metod som används för att korrigera problem då man jämför flera variabler
Descriptive statistic	Beskrivande sammanfattning av statistik
DEX-M	Dexmedetomidin munhålegel - Sileo
DSS	Djursjukskötare
HF	Hjärtfrekvens, räknats manuellt med stetoskop
MAP	Medelartärtryck
Off Label-förskrivning	När läkemedel skrivs ut för en indikation som läkemedlet inte är godkänt för
P-värde	Sannolikheten på att ett statistiskt resultat skulle bero på tillfälligheter
petMAP	Non-invasiv teknologi att mäta blodtryck
Puls	Används när pulsen är tagen med petMAP
Sileo	En munhålegel med en låg dos av den aktiva substansen dexmedetomidin. Läkemedlet är

	receptbelagt och används som lugnande vid höga ljud
T-test	Används för att jämföra två normalfördelade populationer och fastställa om det finns signifikant skillnad
Wash-out	Tid mellan två läkemedel eller doser så att det första läkemedlet hinner gå ur kroppen innan ett annat eller samma läkemedel ges

1 Inledning

Det är många hundar som upplever ett besök på kliniken som stressande och sammankopplar miljön med något negativt (Lind et al. 2017). I undersökningsrummet och vid kontakt med veterinären visar många hundar att de känner obehag (Mariti et al. 2017). Vid stress aktiveras det sympatiska nervsystemet för att lättare möjliggöra en flykt eller kamp, vilket påverkar flera fysiologiska parametrar (Cooper, Mullineaux & Turner 2011). Enligt Bragg et al. (2015) är det vanligt att mäta blodtryck, puls, andningsfrekvens och kroppstemperatur vid en klinisk undersökning. Dessa parametrar kan också användas för att mäta stress, därför kan stress vid ett klinikbesök ge missvisande mätvärden på dessa parametrar (Bragg et al. 2015). Stressade och rädda hundar kan vara svåra att undersöka och behandla, vilket kan påverka hundens välfärd (Mills et al. 2006). De kan också uppvisa spontan aggression (Campbell & Pratt 1992), vilket innebär att de kan bli farliga att hantera för djurhjälsopersonal. I en studie av Marino et al. (2011) har man även sett att en del hundar upplever ”*white coat effect*”, som också ger ett stresspåslag. Djurets negativa upplevelse kan också påverka kundnöjdheten och djurägarens vilja att återkomma till kliniken (Döring et al. 2009). Flera djurägare önskar ett preparat som lindrar oro och stress utan att hunden sederas (Korpivaara et al. 2017a).

Det finns flera produkter på marknaden som sägs kunna hjälpa till att lindra stress och ångest i olika situationer, men endast ett av dessa är ett läkemedel: Sileo. Sileo munhålegel (DEX-M) är ett receptbelagt läkemedel innehållandes dexmedetomidin. Indikationen för DEX-M är ljudkänslighet. En tidigare studie av Korpivaara et al. (2017a) visar att dexmedetomidin munhålegel lindrar ångest och rädsla vid höga ljud. De 182 hundar som deltog i studien, som genomfördes på nyårsafton, hade problem med ångest och stress sedan tidigare. Det var 89 hundar som fick DEX-M och 93 fick placebo. Hundägarna fick själva uppskatta om behandlingen fungerat samt vilka tecken hunden uppvisade som är kopplade till ångest och stress. De fick också uppskatta hur intensiva fyrverkerierna var, samt hur enkelt preparatet var att ge. Resultatet visade att behandling med DEX-M gav en statistisk signifikant skillnad ($p < 0,0001$). Minskning sågs i darrningar, flämtningar, rastlöshet, vokalisering och olämplig urinering hos de hundar som behandlades med DEX-M. Preparatet upplevdes också som enkelt att administrera. (Korpivaara et al. 2017a)

Amat et al. (u.å) har gjort en liknande studie som än inte är publicerad (se bilaga 3), vilken undersöker om dexmedetomidin munhålegel i dosen 125 µg/m² kroppsytan

kan minska rädsla hos hundar som är känsliga för ljud. De 43 hundar som deltog utsattes för ljudexponering en timme efter att de administrerats DEX-M. Djurägarna bedömde hundarnas beteende innan och efter de fått DEX-M. De preliminära resultaten visar en minskning i skakningar ($p=0,0002$), flämtningar ($p=0,009$), uriner/defekering ($p=0,005$), flyktförsök ($p=0,02$) och behov av att krypa ihop och gömma sig ($p=0,01$) som effekt av DEX-M. (Amat et al. 2017)

Teorin är att DEX-M även skulle fungera för att lindra stress inför ett klinikbesök. I en ännu opublicerad studie har Korpivaara et al. (2017b) undersökt om dexmedetomidin munhålegel kan hjälpa ängsliga privatägda hundar vid en klinisk undersökning. Hundarnas lämplighet att delta bedömdes i ett besök som användes som *baseline*. Besöken poängsattes sedan beroende på hur lätt undersökningen gick att genomföra med en skala från 1–5, där 1 betydde att besöket var enkelt att genomföra och 5 att besöket var omöjligt att genomföra. Det framgår inte vem som utförde bedömningen. Med dosen $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ kroppsytan DEX-M fick de p -värdet = $0,0072$ och en signifikant skillnad jämfört med placebo. I undersökningen testade de även en dubbelt så hög dos DEX-M; $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$. När hundarna fått denna dos blev p -värdet $0,0278$, vilket är ett högre p -värde än vad den lägre dosen fick. Hos de hundar som fick DEX-M kunde de även se en minskning på 29–30 hjärtslag/minut. Ingen sedering observerades hos någon individ. (Korpivaara et al. 2017b)

Bilresor är en annan potentiellt stressande situation för hundar där effekten av dexmedetomidin munhålegel nyligen har testats. Denna *crossover* studie inkluderade tolv beaglar som fick åka en bilresa på tio minuter och turen var samma för alla individer. Preparatet administrerades två timmar innan bilfärden. I studien analyserades beteendet, och hundarna var sin egen kontrollgrupp. När hundarna fått DEX-M flämtade de mindre under bilfärden och en signifikant skillnad ($p=0,008$) kunde ses i jämförelse med placebo. Det var även färre hundar som gäspade ($p=0,05$) när de fått DEX-M i jämförelse med kontrollen. (Amat et al. 2017)

Djursjukskötare (DSS) kan få många frågor ifrån oroliga djurägare om hur stress och oro kan lindras, därför vill författarna till detta examensarbete utforska om DEX-M kan vara ett preparat att rekommendera till ägare med stressade hundar vid klinikbesök. Djurhälsopersonal är skyldiga att arbeta efter vetenskapligt bevisade metoder, och hoppas med denna studie att kunna påvisa att viss evidens för att DEX-M ska ha god effekt på stressade hundar vid ett klinikbesök. Dexmedetomidin är en substans som ofta används för att sedera djur inför enklare ingrepp. Därför är det också viktigt att kontrollera att DEX-M inte påverkar en sjuk hund så pass mycket att symptom kan maskeras. Av den anledningen har författarna valt att fokusera på fysiologiska parametrar, såsom hjärtfrekvens, medelarteriellt tryck och andningsfrekvens. Arbetet skrivs för kandidatexamen i djuromvårdnad på Sveriges Lantbruksuniversitet.

1.1 Syfte

Syftet med studien är att simulera en klinisk undersökning där fysiologiska parametrar; andningsfrekvens, hjärtfrekvens, blodtryck, puls och temperatur analyseras för att undersöka om läkemedlet DEX-M kan lindra stress vid ett klinikbesök.

1.2 Frågeställning

- Kan dexmedetomidin munhålegel lindra stress mätt via parametrarna andningsfrekvens, hjärtfrekvens, medelarteriellt tryck, puls och rektaltemperatur hos hund vid klinikbesök?
- Hypotesen är att dexmedetomidin munhålegel ger en minskning i andningsfrekvens, hjärtfrekvens, medelarteriellt tryck, puls och rektaltemperatur jämfört med placebo
- Är det någon skillnad på hundarnas vilja att interagera med djursjukskötaren under påverkan av dexmedetomidin munhålegel?

1.3 Bakgrund

1.3.1 Dexmedetomidin munhålegel (Sileo)

Dexmedetomidin är en selektiv alfa-2-adrenoceptoragonist (alfa2) som ofta ges inför mindre ingrepp eftersom det ger en potent sedering och effekten går att reversera. Alfa2 hämmar påslag av det sympatiska nervsystemet, som aktiveras vid stress, genom att minska frisättningen av noradrenalin som ofta kallas stresshormon (Thomas & Lerche 2016). Vid tillräckligt stor dos så uppnås generell anestesi (Norlén & Lindström 2014). Dexmedetomidin passerar enkelt blod-hjärnbarriären och fördelas snabbt i kroppen. Bieffekter som observerats är: sänkt hjärtfrekvens, temporärt AV-block, initialt höjt blodtryck som sjunker till normal eller under normal nivå, sporadiskt sjunkande andningsfrekvens, minskad aktivitet i mag-tarmsystemet samt en liten sänkning av kroppstemperaturen. (FASS 2019b) Andelen katekolaminer; noradrenalin och adrenalin är ofta höga när ett djur är väldigt nervöst, stressat eller oroligt, vilket kan minska den farmakologiska effekten av alfa2 (FASS 2019a).

Det receptbelagda läkemedlet Sileo (DEX-M) är en munhålegel som innehåller en låg koncentration av den aktiva substansen dexmedetomidin. 1 ml av DEX-M

innehåller 0,1mg dexmedetomidinhydroklorid vilket är 0,09 mg dexmedetomidin. Med den lägre koncentrationen av dexmedetomidin har preparatet inte avsikten att sedera djuret utan det ska förbli alert. Dexmedetomidin blockerar skrämseleffekter samt orsakar andra dosberoende biverkningar som en sänkning av puls, rektal temperatur samt perifer vasokonstriktion. DEX-M ges i syfte att lindra ångest och oro vid ljudstimuli hos hund. Det tar 36 minuter efter administrering innan full effekt uppnåts. Halveringstiden är 30 minuter upp till 3 timmar. En ny administrering rekommenderas 2 timmar efter att den första dosen givits ifall djuret fortfarande visar tecken på oro och upp till 5 doser kan ges vid ett behandlingstillfälle. Gelen kommer i en förfylld spruta på 3 milliliter. Kolvstången har punkter som markerar doser, en doseringstabell medföljer som visar hur många punkter hunden ska ges efter vikt. (FASS 2019a) Hur svårt preparatet är att administrera har bedömts i en studie och 84,6% upplevde att det var enkelt att administrera (Korpivaara et al. 2017a).

1.3.2 Stress hos hund

Det sympatiska nervsystemet aktiveras vid rädsla eller akut stress för att lättare möjliggöra en flykt eller kamp, vilket påverkar flera fysiologiska parametrar. Stress inverkar på ämnesomsättningen vilket i sin tur höjer kroppstemperaturen och ger hypertermi. Blodtrycket ökar på grund av vasokonstriktion i blodkärlen och det sker även en ökning av hjärtkontraktilitet och hjärtfrekvens. Även andningsfrekvensen höjs. (Cooper, Mullineaux & Turner 2011)

Stress kan även mätas subjektivt genom att observera beteende och kroppsspråk. Tecken på akut stress har bland annat visat sig vara skakningar, gäspningar, rastlöshet, låg kroppshållning, flämtningar och att slicka sig om nosen. (Beerda et al.1998) På veterinärens undersökningsbord har man även kunnat se att vissa hundar har ett undvikande beteende och håller sig nära sin ägare eller att svansen hänger rakt ner, vilket kan vara tecken på rädsla (Döring et al. 2009).

2 Material och metod

2.1 Hundarna

I denna experimentella studie deltog sex friska hundar, fyra tikar och två hanar, av rasen beagle som alla tillhör SLU. De deltar i studien genom undervisningstillstånd: DNR 5.8.18-15533/2018. Hundarna är uppfödda i Frankrike och när de kom till SLU den sista oktober 2018 var de relativt ohanterade. De fyra tikarna har sedan ankomst bott tillsammans i ett eget hundstall medan hanarna har delat stall med två äldre hanar. Vid tiden för försöken var de i åldrarna 11–15 månader och vägde 10,1–14,7 kg.

2.2 Metod

Studien har varit ett samarbete med en annan studie som har undersökt om kompletteringsfodret Aptus Relax ger lugnande effekt vid klinikbesök, studien är därmed genomförd som en *crossover*. Detta arbete utvärderar endast effekten av DEX-M i jämförelse med placebo. Undervisningshundarna deltog i försöket vid fem tillfällen under mars 2019. Hundarna var sin egen kontroll och har därmed vid olika tillfällen fått DEX-M, Aptus Relax och placebo. Försöken utfördes med 2–3 dagars mellanrum för att få en *wash-out* av de olika preparaten, detta för att undvika ihållande effekt vid nästa undersökning. Vid första och sista tillfället fick alla hundar placebo och dessa tillfällen betraktades som *baseline*. Detta för att sedan kunna analysera skillnaden mellan dessa omgångar och avgöra om hundarna vant sig vid behandlingen. Studien var enkelblindad och därmed visste inte den student som agerade djursjukskötare vid respektive försök vilket preparat som hundarna fått. Hundföraren förberedde och administrerade preparaten till varje hund vid alla försök enligt tabell 2. DEX-M administrerades på munslemhinnan. Placebo för DEX-M var hundtandkrämen Petosan. För att proceduren för hundarna skulle vara likadan vid varje tillfälle fick de alltid två preparat: DEX-M eller hundtandkräm, samt en godis eller Aptus Relax. Hundarna fick träffa olika djursjukskötare vid de olika besöken för att de inte skulle känna igen eller vänja sig vid personen som utförde undersökningarna. Det var endast vid de båda *baseline* undersökningarna

som de träffade samma person. De parametrar som mättes vid undersökningarna var: andningsfrekvens (AF), hjärtfrekvens (HF), puls, rektaltemperatur samt diastoliskt, systoliskt och medelarteriellt blodtryck (MAP). Eventuell interaktion med DSS noterades vid två förbestämda tillfällen. Innan första försöket gjordes en övningsomgång på andra hundar. Detta för att säkerställa att alla djursjukskötare var trygga i hur tekniken fungerade, samt att försöken skulle genomföras likadant och att alla var eniga i upplägget.

Hundarna vägde 10,1; 10,2; 11,3; 11,3; 13,4 och 14,7 kg. Dosen DEX-M gavs efter den dos per kg som rekommenderas i FASS för läkemedlet Sileo, 125 µg/m² kroppsytta. De hundar som vägde mellan 10,1–12 kg gavs 0,5 ml DEX-M medan de på en vikt mellan 12,1–14,7 kg gavs 0,75 ml DEX-M. Se tabell 1 för dosering av mängd dexmedetomidin per kilo.

Tabell 1. *Dosering av dexmedetomidin per kilo*

Vikt	mg/kg
10,1	0,00445
10,2	0,00441
11,3	0,00398
11,3	0,00398
13,4	0,00503
14,7	0,00459

Tabell 2. *Det preparat som varje individ fick vid respektive försökstillfälle. A= Aptus Relax. B= DEX-M. C= Placebo*

Hund	Försök 1	Försök 2	Försök 3	Försök 4	Försök 5
Svart (Tik)	Baseline 1	A	B	C	Baseline 2
Rosa (Tik)	Baseline 1	B	C	A	Baseline 2
Gul (Tik)	Baseline 1	C	A	B	Baseline 2
Lila (Tik)	Baseline 1	B	A	C	Baseline 2
Brun (Hane)	Baseline 1	A	C	B	Baseline 2
Röd (Hane)	Baseline 1	C	B	A	Baseline 2

2.3 Miljö och utrustning

Vid samtliga försökstillfällen användes samma rum för undersökning, detta rum fungerar också som undervisningshundarnas skötares kontor. Undervisningshundarna hade tidigare varit i rummet men var inte trygga i miljön. Här fanns ett höj- och sänkbart undersökningsbord samt övrig utrustning som behövdes för att utföra den kliniska undersökningen; tidtagarur, stetoskop, petMAP, handskar och en digital termometer med tillhörande termometerskydd och glidslem. Det användes tre kameror för att filma försöken, två Panasonic Lumix DMC-FZ300 som ställdes på varsitt kameraställ och filmade stallen där hundarna vistades. Undersökningen filmades av en GoPro som placerades på en vägglist med hjälp av en *flex clamp*. Placeringen på kameran gjorde att man kunde se allt som hände på undersökningsbordet, samt hur hundarna betedde sig när de skulle gå in och ut genom dörren till undersökningsrummet. Filmningen utfördes som stöd för analysen samt för eventuellt framtida bruk. Ett protokoll utformades och fylldes i vid alla undersökningar, se bilaga 1. Hundarna hade olika färger på sina halsband för att särskiljas och respektive hund behöll sin färg under hela studien. Färgerna på halsbanden var: svart, rosa, gul, lila, brun och röd. Djursjukskötarna som utförde undersökningarna hade alla likadana mörkblå klinikkläder. Hundföraren hade sina egna privata kläder.

2.4 Tillvägagångssätt

Preparaten gavs till undervisningshundarna 42–60 min innan undersökning, förutom vid ett tillfälle då en hund gavs placebo 27 minuter innan dess undersökning. Kamerorna som stod utanför hundstallarna startades och filmade till försökets slut. Då det fanns en gräns för hur mycket kameran kunde spela in på en gång så var det hundförarens uppgift att starta om inspelningen med ett mellanrum på cirka 20 minuter. Dessa filmer har dock inte använts i studien. Filmningen av undersökningen sattes igång kort innan den första hunden och stängdes sedan ner efter tre hundar hanterats, för att sedan sättas igång inför de tre sista undersökningarna. Inför respektive undersökning hämtade hundföraren hunden från stallet. Klockslag antecknades och tidtagarur startades. Djursjukskötaren öppnade dörren för hundförare med hund som direkt blev uppropade och fick gå in i rummet. Hundföraren stängde dörren och eventuell interaktion från hunden med DSS när den gick fram till bordet noterades. Djursjukskötaren gick då till undersökningsbordet och gjorde inget för att locka till sig hundens uppmärksamhet. Hunden fick komma upp på bordet och andningsfrekvensen räknades på avstånd genom observation av bröstorgans rörelse. För att se om hunden var villig att själv interagera på bordet sträcktes en hand fram, även om den själv hade tagit kontakt innan. Därefter togs handskar på som behölls under hela undersökningen. Hjärtfrekvensen kontrollerades med hjälp av ett stetoskop; hunden fick först lukta på klockan om den ville innan det placerades över hjärtat på hundens vänstra sida. Inför blodtrycksmätningen lade djursjukskötaren hunden på höger sida med hjälp av hundföraren. Mätningen gjordes med en petMAP som mäter blodtryck non-invasivt. En manschett i storlek 4cm användes på samtliga hundar och fästes tätt intill

svansroten med mätområdet på undre sidan av svansen. Manschetten pumpades upp med hjälp av handtaget på petMAPen, som sedan succesivt släpper ut luft för att mäta blodtrycket. För att få ett tillförlitligt svar togs fem mätningar med cirka 30 sekunders mellanrum. Det som mättes var systoliskt-, diastoliskt- och medelartärtryck samt puls. Siffrorna presenteras på petMAPens display som antecknades på protokollet. Hunden fick sedan ställa sig upp och rektaltemperaturen togs med en digital termometer klädd i termometerskydd och med glidslem, därefter räknades andningsfrekvensen på samma sätt som i början av undersökningen. Behandlingen var därmed avslutad och hunden fick gå ner på golvet och lämna rummet. Kontinuerligt under hela undersökningen fylldes protokollet i. Anteckningar fördes även om det skett någon extern störning vid någon mätning eller om hundarna uppvisade något särskilt beteende.

2.5 Analys av data

All data från protokollen skrevs in i ett Microsoft Excel dokument där uppgifterna kunde hämtas och analyseras. Andningsfrekvens samt HF räknades per 15 sekunder under försöken och för att få andningsfrekvens och hjärtslag per minut multiplicerades dessa värden med 4. I några fall räknades AF per 10 sekunder och multiplicerades med 6. Vid blodtrycksmätningarna antecknades värden för diastoliskt-, systoliskt blodtryck, MAP, samt puls men vid analysen lades fokus på MAP och puls. I de fall det skett något extern störning under blodtrycksmätningen exkluderades värdena för att minska risken för falsk positiva mätvärden. Med mätvärdena MAP och puls gjordes ett aktivt val av att använda median istället för medelvärde.

Vid jämförelsen av placebo med DEX-M analyserades följande parametrar: AF, HF, MAP, puls och rektaltemperatur. Värdena från försöken kunde konstateras normalfördelade med hjälp *The Kolmogorov-Smirnov Test of Normality*, vilket innebär att det var möjligt att använda variansanalys (ANOVA) samt statistiska testmetoden t-test som analys av resultatens signifikans. Alla statistiska test utfördes i Microsoft Excel med programmets dataanalysverktyg. Nollhypotesen antogs vara att DEX-M inte gör någon fysiologisk skillnad för hundar vid veterinärbesök. Mellan *Baseline 1* och *baseline 2* analyserades samma parametrar som användes vid jämförelse av DEX-M och placebo. Ett parat tvåsidigt t-test användes för att undersöka om hundarna vant sig vid undersökningarna under studiens gång eller ej. För att kunna bedöma studien i helhet samt för att kunna analysera alla värden samtidigt, användes två-vägs ANOVA vid jämförelsen av individernas placebo värden och värden med DEX-M. Därefter användes parade ensidiga t-test för att se var skillnaderna fanns. Eftersom flera t-test gjordes och risken för falskt positiva fynd finns, har bonferroni-metoden använts för att ändra signifikanskravet och kräva ett lägre p-värde än det ursprungliga på 0,05. Vilket innebär att $p=0,05/\text{antal t-test}$.

2.5.1 Interaktion

I början av undersökningen observerades hundarnas beteende när de kom in i rummet samt om de ville ta kontakt med DSS. Detta antecknades som ett ja eller nej under försöket. I efterhand kategoriserades hundarnas beteende när de kom in i undersökningsrummet genom att titta på filmerna.

- Går in i rum utan uppmaning, söker ej kontakt, går självmant upp på bord
- Går in i rum utan uppmaning, söker ej kontakt, lyfts upp på bord
- Går in i rum utan uppmaning, söker kontakt, går självmant upp på bord
- Går in i rum med uppmaning, söker ej kontakt, går självmant upp på bord
- Går in i rum med uppmaning, söker ej kontakt, lyfts upp på bord

Interaktionen på bordet delades endast in i en ja/nej kategori. Utifrån dessa kategorier skapades tabell 4, som presenteras under resultat. Endast *descriptive statistic* användes. Andra beteenden som hundarna visade under undersökningarna och som antecknades i protokollen har inte analyserats vidare.

3 Resultat

3.1 Baseline

Andningsfrekvens, HF, MAP, puls och rektaltemperatur analyserades i en jämförelse mellan *baseline 1* och *baseline 2*. I ett parat tvåsidigt t-test visar p-värdet 0,5 och med ett gränsvärde för signifikans på $<0,05$ ger p-värdet ingen signifikant skillnad. Vilket gör att det går att anta att hundarna inte har vant sig vid undersökningarna under försökets gång. Hundarnas interaktion vid dessa undersökningar har inte analyserats.

3.2 Statistiska värden

I ANOVA räknades inte brun hane med eftersom värden saknades på båda mätningarna av AF när han hade fått placebo. Under försöket gick det inte att få fram ett rättvist värde då brun rörde på sig hela tiden, sniffade och luktade på bordet och omkring sig. Det var därför endast de övriga fem parametrarna som analyserades i testet för att få så trovärdigt resultat som möjligt. Totalt blev $p=0,005$ och studien visar på en signifikant skillnad på stressrelaterade effekter mellan DEX-M och placebo.

I de parade t-testen som användes för att se var signifikansen fanns räknades även brun hund in men värden saknades fortfarande för AF under placebobehandlingen. Två-sidigt t-test mellan den initiala mätningen av AF samt den sista mätningen av AF visade att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan dessa ($p=0,2$) och därför slogs alla AF ihop och resterande t-test utfördes.

Hypotesen att värdena ska bli lägre på grund av DEX-M verkan testades i ensidiga parade t-test. Fem test utfördes vilket innebär att det ursprungliga signifikanskravet på $p<0,05$ sänktes till $p<0,01$ med bonferronis metod ($p<0,05/5 = 0,01$). Störst effekt syns på MAP och puls men med det skärpta signifikanskravet går det inte att fastställa att det finns en signifikans, se tabell 3.

3.3 Mätvärden

Hundarnas rektaltemperatur ses det genomgående en väldigt liten förändring på, se figur 5. Det var endast en hund som visade en större skillnad än 0,2°C mellan de olika omgångarna. Denna hund visade en höjning på 0,5°C på den behandlingsomgång den fick placebo.

AF mättes både i början och i slutet på behandlingen, se figur 1 och 6. Ingen trend kunde se ifall AF var högre vid den första eller den andra mätningen.

En viss skillnad kan ses i resultat av puls mellan hanar och tikar, se figur 4. Samtliga tikars puls är lägre då de fått DEX-M, medan hanarnas har ökat marginellt.

Fyra individer har fått ett lägre HF värde vid DEX-M, de två som fått ökat värde har endast en lindrig höjning, se figur 2.

I en jämförelse av HF med puls går det att se att majoriteten av hundarna har ett lägre värde då HF räknas manuellt med hjälp av stetoskop i jämförelse med registrering av puls med petMAP.

MAP värdet var lägre för fem utav hundarna då de fått DEX-M, se figur 3.

På figur 6–11 kan man se samtliga värden för alla de enskilda hundarna i spindeldiagram. Diagrammet utläses på så sätt att den orangea linjen representerar de värden som uppmätts vid placebobehandlingen. Den blå linjen representerar på samma sätt DEX-M. Ifall den blå linjen ligger innanför den orangea linjen har resultatet för DEX-M ett lägre värde än det för placebo. Brun hund har i figur 10 en streckad linje eftersom värden saknas för AF och AF2.

Tabell 3. *P-Värde från parat t-test mellan DEX-M och placebo, avrundat till 3 decimaler*

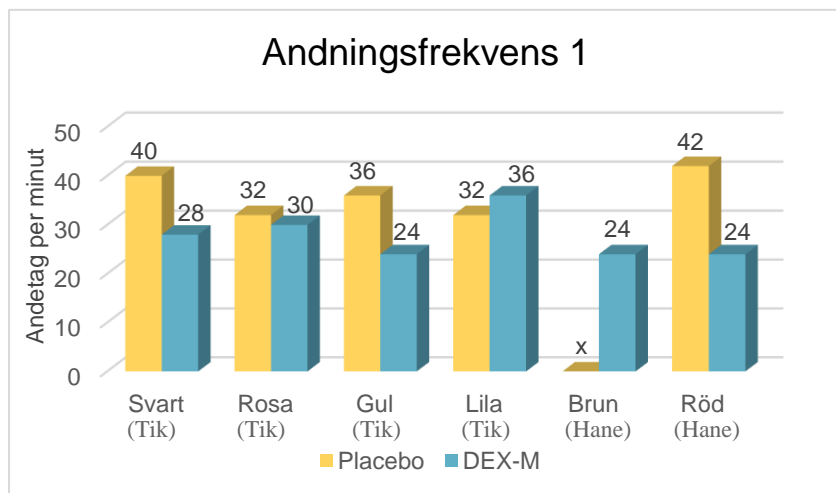
Parameter	Ensidigt P-värde
Andningsfrekvens	0,101
Hjärtfrekvens	0,062
MAP	0,012
Puls	0,038
Rektaltemperatur	0,385

3.4 Interaktion/beteende

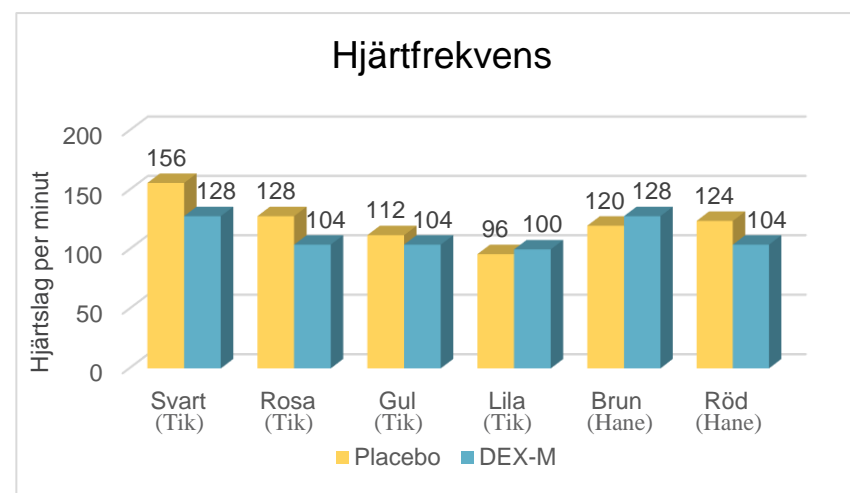
Majoriteten av hundarna betedde sig på samma sätt oavsett om de fått placebo eller DEX-M.

Tabell 4. Hur hundarna har interagerat. Texten är i fetstil där beteende har skiljts sig mellan omgångar, det är det önskade beteendet som är i fetstil.

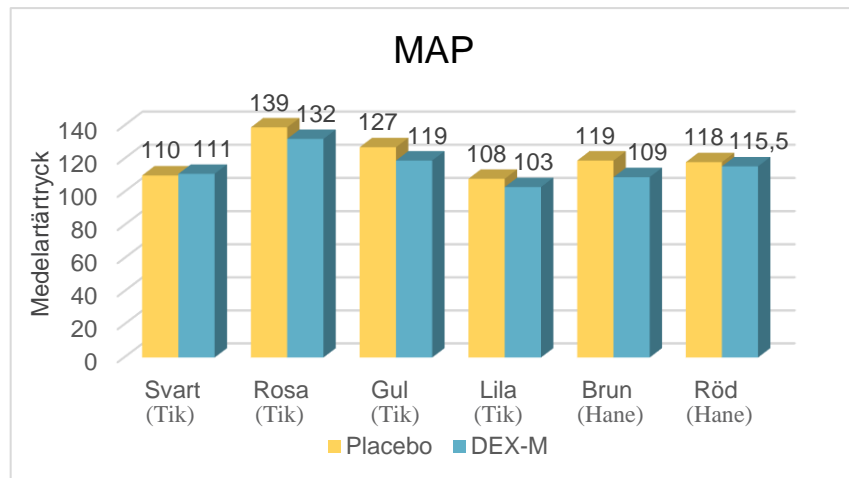
Hund	Preparat	Genom Dörr	Interaktion golv	Upp på bord	Interaktion Bord
Svart	DEX-M	Självmant	Ja	Självmant	Ja
Svart	Placebo	Självmant	Nej	Självmant	Ja
Rosa	DEX-M	Uppmaning	Nej	Lyfts	Nej
Rosa	Placebo	Uppmaning	Nej	Lyfts	Nej
Gul	DEX-M	Självmant	Nej	Lyfts	Nej
Gul	Placebo	Självmant	Nej	Lyfts	Nej
Lila	DEX-M	Uppmaning	Nej	Lyfts	Ja
Lila	Placebo	Självmant	Ja	Självmant	Ja
Brun	DEX-M	Uppmaning	Nej	Självmant	Ja
Brun	Placebo	Uppmaning	Nej	Lyfts	Ja
Röd	DEX-M	Självmant	Nej	Självmant	Ja
Röd	Placebo	Självmant	Nej	Självmant	Ja



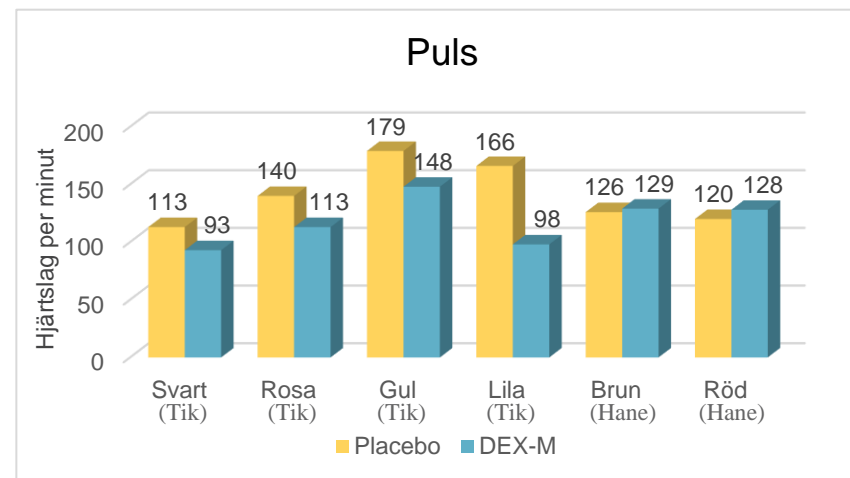
Figur 1. Jämförelse av initial AF. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



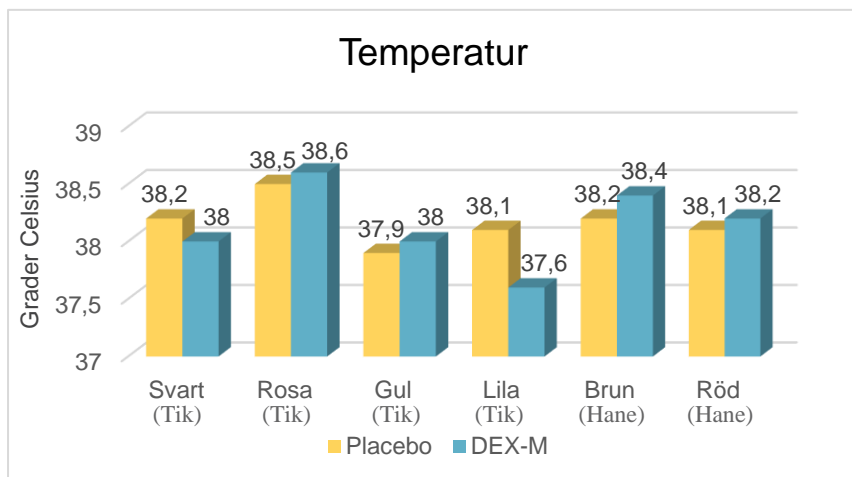
Figur 2. Jämförelse av HF. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



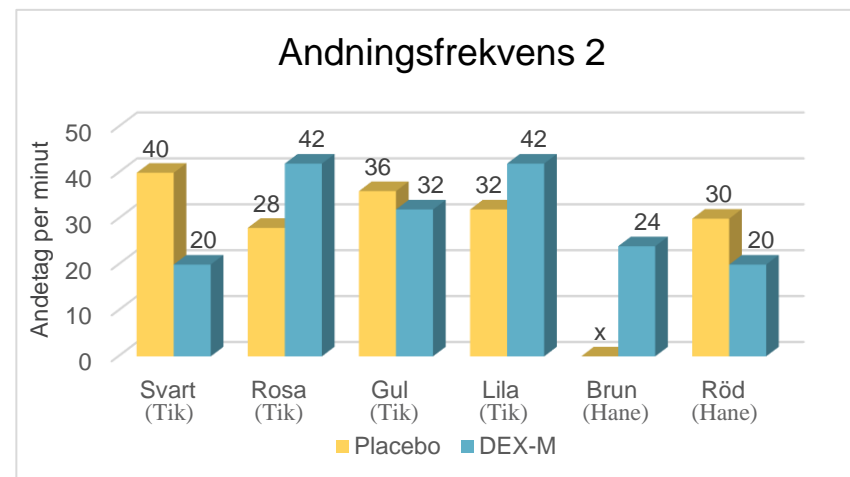
Figur 3. Jämförelse av MAP. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



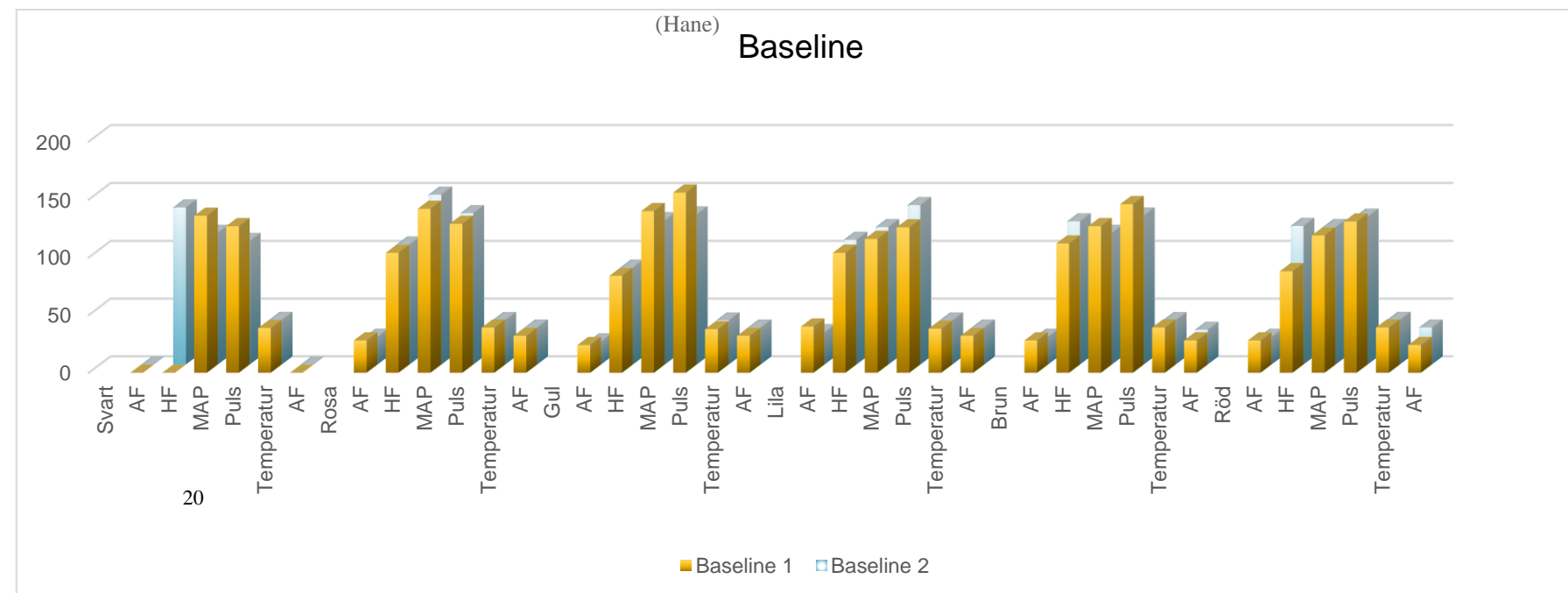
Figur 4. Jämförelse av Puls. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



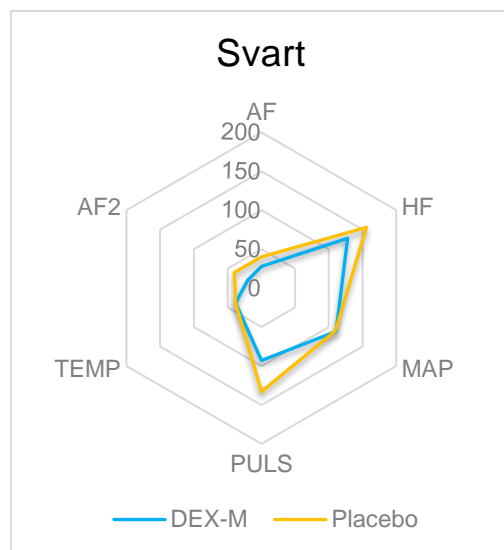
Figur 5. Jämförelse av Temperatur. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



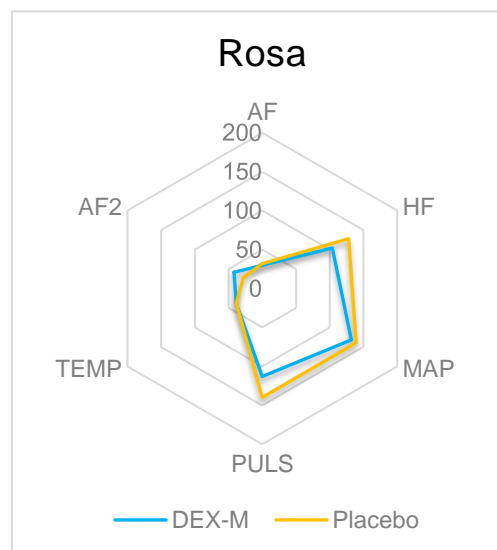
Figur 6. Jämförelse av sista mätningen av AF. Gul stapel representerar behandling då placebo har givits, blå stapel representerar behandling då DEX-M har givits.



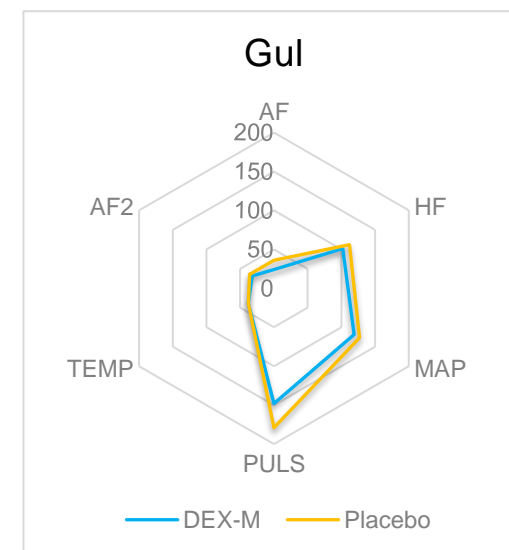
Figur 7. Jämförelse av Baseline. Gul stapel representerar första behandlingen, blå stapel representerar den sista behandlingen. Om en stapel är i botten innebär det att inget värde uppmättes för individen den undersökningen.



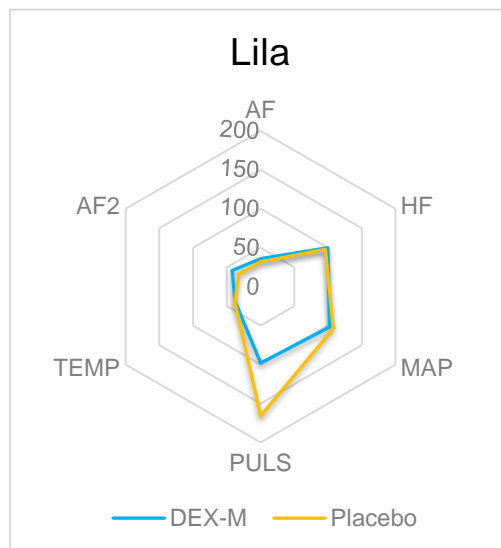
Figur 8. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Svart individ.



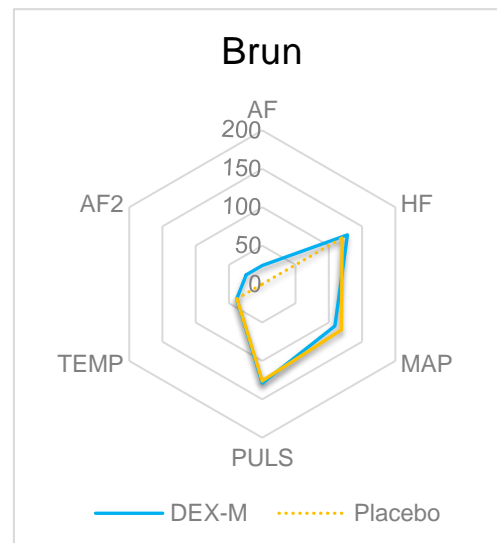
Figur 9. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Rosa individ.



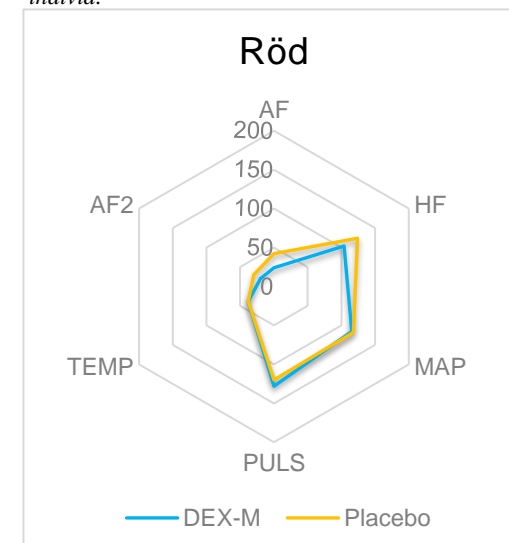
Figur 10. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Gul individ.



Figur 11. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Lila individ.



Figur 12. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Brun individ.



Figur 13. Jämförelse samtliga parametrar av behandling med DEX-M vs Placebo för Röd individ.

4 Diskussion

4.1 Baseline

Innan studien påbörjats identifierades risken att hundarna skulle vänja sig vid behandlingen eftersom flera behandlingsomgångar skulle behövas i samband med att studien utformades som en *crossover*. Möjligheten blev att de skulle uppleva situationen som mindre stressande en bit in i studien, allteftersom de vande sig. Därför gavs hundarna placebo vid första samt sista behandlingen och dessa behandlades sedan som *baseline* för att kunna jämföra skillnaderna mellan dessa omgångar. Testet som utfördes var tvåsidigt, då hypotesen var att deras beteende inte skulle förändras mellan de två omgångarna. Då det enligt statistiskt test visat att hundarna inte vant sig gör det att trovärdigheten ökar för övriga resultat.

4.2 Resultat

Resultatet från ANOVA visar att det finns en signifikant skillnad mellan DEX-M och placebo. DEX-M har en positiv effekt på fysiologiska parametrar, värdena uppmätta under DEX-M har blivit lägre. Via de parade t-testen som gjordes sedan var det inte möjligt att fastställa var signifikansen fanns. Normalt används ett p-värde på $<0,05$ men nackdelen med att göra flera t-test är att risken för typ-1 fel ökar. En korrektion med bonferroni är ett enkelt sätt att justera för detta vilket i detta fall ger oss ett p-värde på 0,01. Däremot är bonferroni en kritiserad metod då det kan öka risken för falska negativa resultat.

Det är flera värden som är i närheten av att ge ett statistiskt signifikant utslag. Möjligen är det så att med fler individer hade resultatet kunnat styrkas som signifikant. Däremot har studien tagit hänsyn till 3R, och minskat antalet individer genom att göra en *crossover* och låtit hundarna vara sin egna kontrollgrupp. Försöket är också ämnat att ses som en pilot därifrån det går att lära sig av fel och misstag och därigenom utsätta färre djur för onödiga mätningar. Genom att uppmäta resultat så korrekt som möjligt går det också att reducera antalet djur som behövs i studien.

Hundarnas interaktion analyserades inte med några statistiska analyser. Detta skiljer sig från andra studier där det huvudsakliga fokuset har varit beteende. För att jämföra med studien som gjordes på hundar under nyår så använde de 182 hundar (Korpivaara 2017a). I studien av Ogota & Dodman (2011) användes 22 hundar. Studien som Amat et al. (2017) gjort på illamående och stress i samband med bilåkning är den studie som haft minst antal hundar, där deltog 12 beaglar. Studien utförd på SLU påvisar signifikans på att DEX-M minskar stress hos hundar, trots det låga antalet deltagande.

Samtliga av de fyra tikarna visar i majoritet lägre resultat på parametrarna under den omgång de fått preparatet med DEX-M. Det är dock en tik som har fått flest anteckningar om att den är motvillig samt darrar på undersökningsbordet, även när den fått DEX-M. Den tikens resultat visar inte heller stor skillnad på majoriteten av parametrarna mellan den behandling då den fått placebo respektive DEX-M. Eventuellt kan det tänkas att dosen inte hade lika god effekt på henne om hon är mer ängslig och nervös än de andra. Däremot skriver FASS (2019a) att man inte ska överskrida den rekommenderade dosen. Möjligen hade hon inte fått i sig hela dosen DEX-M, eller så var hon så pass stressad att preparatets farmakologiska effekt har minskat.

Då det endast funnits två hanar att se på resultaten kan vi inte göra en god jämförelse på om det är någon skillnad på effekt mellan könen. Hanarna visar generellt liten skillnad på parametrarna vid jämförelse av DEX-M och placebobehandling. På hunden som fått namnet Brun saknas det dessutom AF på båda dessa mätningar, vilket gör det ännu svårare att bedöma. På den andra hanen ser man tydligast skillnad, med fördel DEX-M, på just AF.

4.3 Andningsfrekvens

Under de olika behandlingsomgångarna upplevde djursjukskötarna att det var svårt att räkna andningsfrekvensen på hundarna. Under baselineomgångarna var det flera som var stressade och hade svårt att vara stilla, några hässjade. När brun hund givits placebo nosade han överallt på bordet och var inte stilla, därmed gick det inte att få ett bra värde på AF. Eftersom det var svårt att räkna andetagen på fler individer räknades AF under kortare tid än 15 sekunder i vissa fall. Det beslutades även att det inte fick ta längre tid än fem minuter att få ett värde. På grund av svårigheten att få ett bra värde går det att diskutera hur pålitliga anteckningarna är och möjligheten att resultatet påverkats på något sätt. Möjligen hade ett bättre värde presenterats ifall AF togs genom att lyssna på lungorna med stetoskop. Majoriteten av individerna visade ett lägre värde då de fått DEX-M, dock kunde inte signifikans påvisas. Individerna var inte heller konsekventa i om det var den första eller andra gången AF mättes i samma undersökning som värdet var högre eller lägre.

4.4 Puls och hjärtfrekvens

En stor skillnad mellan DEX-M och placebo är pulsen. Framförallt honorna har fått ett tydligt resultat med en sänkning på minst 20 slag per minut. Hanarna däremot visar en marginell ökning på 3 respektive 8 slag per minut. I en artikel av Lund, Agger & Vestergaard (1996) så fastställs att hanar är mer stresståliga än honor. Detta konstateras även i en artikel av Döring et al. (2009). Det är möjligt att den skillnaden syns här. Det uppstod dock en diskussion över hur tillförlitligt detta värde som mäts utav petMAP är. Tvivlet för värdena grundar sig främst på att vissa mätningar visar en stor förändring mellan mätningarna. Till exempel en hund som haft en puls på 123–152 slag per minut under de fyra första mätningarna får en puls på 88 slag per minut den femte och sista mätningen, utan att någonting har förändrats i rummet.

Jämför man HF och puls och då vidare tittar på det faktum att HF mättes tidigare i undersökningen än puls så visar majoriteten av hundarna ett lägre värde vid mätning av HF. Detta kan bero på att situationen då pulsen mättes påverkar hunden mer. Under tiden pulsen tas hålls hunden milt fast på plats utav hundföraren medan HF togs med ett stetoskop och i en betydligt mindre tvingande situation för hunden. En studie av Beerda et al. (1998) visar att det inte finns något samband med pulshöjning och typ av stress, utan positiva som negativa upplevelser höjer pulsen.

4.5 MAP

Det var endast en hund som visade ett högre värde under behandling med placebo och då endast en ökning med 1. För att få ett tillförlitligt värde så mättes MAP 5 gånger under loppet av cirka 2–3 minuter. Under mätningen tvingas hunden att ligga stilla på bordet, fasthållen av hundföraren. Den har även en manschett på svansen, vilket möjligen upplevs som annorlunda och obehagligt. Detta moment kan vara det mest stressande i hela undersökningen och är möjligen orsak till att det är det värdet som DEX-M haft godast effekt på.

4.6 Rektaltemperatur

Det var en väldigt liten variation på den rektaltemperatur som uppmättes under de olika behandlingarna. Med en skillnad på 0,5°C på en hund och 0,1–0,2°C på de andra, där DEX-M fick en sänkning hälften av gångerna är det svårt att påstå att DEX-M påverkade rektaltemperaturen. En digital termometer har en felmarginal på 0,1–0,2°C, så förutom för en hund så är det ingen reell förändring. Möjligen är det ett gott tecken då temperatursänkningen hos DEX-M är dosberoende (FASS 2019a). Det indikerar att dosen är så låg att den inte orsakar någon sänkning av rektaltemperaturen. Enligt FASS (2019a) så kan man eventuellt se en lätt minskning av kroppstemperatur, hur många grader detta innebär specificeras inte.

4.7 Interaktion

Det var en liten skillnad på hundarnas vilja att interagera beroende på om de fått placebo eller DEX-M. Hur hundarna tog sig in i rummet och interagerade med djursjukskötaren på golvet var ett moment som lades till sent i protokollet och tid till att öva på momentet fanns därför inte. Tolkningarna om vad som var interaktion på golvet gick isär. De inspelade filmerna användes för att analysera och definiera hur hundarna betedde sig vid interaktionen på golvet samt på bordet. DEX-M är inte en substans som ska göra individen mer utåtriktad, däremot ska den dämpa intrycken av stressande moment. Förväntningen var att de skulle visa en större nyfikenhet om de var lugnare. Dessa hundar har inte heller visat tecken på aggressivitet under undersökningarna, så någon slutsats om DEX-M kan hjälpa individer med detta problem kan inte diskuteras.

Undersökningen var upplagd med ett större fokus på fysiologiska parametrar. Det var ett medvetet val att mäta värden som kan påverkas av det verksamma ämnet i preparatet. Emellertid hade det varit intressant att analysera hundarnas beteende under hela undersökningen mer ingående eftersom deltagarna tycker sig ha upplevt hundarna olika. Framförallt blodtrycksmätningen har diskuterats, där många av hundarna verkade märkbart obekväma.

4.8 Relaterade studier

I den opublicerade studien av Korpivara et al. (2017b) där DEX-M ges till privatägda hundar inför ett klinikbesök har man haft tillgång till ett större antal individer (74st). De har också alla stressmoment som ingår i ett klinikbesök; färden till kliniken, väntrum med främmande människor och djur. Det framgår inte när preparatet givits; om det är vid uppvisande av symptom eller om det har givits i god tid innan ägaren har gett sig av till kliniken. Det som är mest intressant är att det testats två olika styrkor av DEX-M, samt att den låga dosen uppvisar ett lägre p-värde än den höga dosen. (Korpivara et al. 2017b) Det indikerar att en högre dos inte hjälper individen mer än en låg dos. Med läkemedel vill man alltid ge den lägsta dosen möjligt för att uppnå önskat resultat. Detta för att undvika eventuella biverkningar. I likhet med studien utförd på SLU var hundarna sin egen kontrollgrupp. Det var samma avseende att se om DEX-M kunde lindra stress på hundar vid klinikbesök. Däremot låg fokus på hur enkel individen var att hantera, och inte på parametrar som HF, AF, MAP, puls och temperatur. Det finns en möjlighet att skillnaderna i fysiologiska parametrar är subtilare och därav den stora skillnaden i p-värde mellan dessa två studier.

Jämfört med studien som gjordes på hundar i bilfärd av Amat et al. (2017) som togs upp i inledningen är den främsta skillnaden att hundarna fått DEX-M två timmar innan undersökningen, samt att den fokuserar på beteende. De har dessutom dubbelt så många individer. Här får de ett tydligt resultat att DEX-M har hjälpt att lindra stressrelaterat beteende. (Amat et al. 2017)

I en annan studie som presenterades mer ingående i inledningen var Korpivaara et al. (2017a) där hundars rädsla på nyår framgångsrikt minskades med DEX-M, ges det ingen information vilket var mest effektivt; att ge preparatet i förväg, vid första tecken på oro, eller om det inte var någon signifikant skillnad. Intresset att veta vilket som är mest effektivt ligger i kunskapen om hur vi bör instruera djurägaren att administrera preparatet. Ett besök på en klinik kan också vara klart inom 30 minuter. Det tar 0,6 timmar för preparatet att tas upp och få effekt, rimligtvis bör preparatet ges minst 36 minuter innan besöket.

En studie från 2011 testar en alternativ alfa-2-adrenoceptoragonist på hundar som uppvisar ett oönskat beteende till följd av rädsla. Substansen som testas är en låg dos av klondin. Det används framförallt som blodtryckssänkande på humansidan. Det har också använts som *off label*-förskrivning inom psykiatrin. De deltagande var 22 hundar som redan sökt, och i vissa fall provat medicinering, för problematiskt beteende. Inga individer valdes ut för placebo-behandling. Preparatet administrerades per oralt utav ägarna 1,5–2 timmar innan de utsattes för stressmoment som bland annat inkluderade storm, separation och besök i hemmet. Anledningen till att preparatet gavs så lång tid innan är för att det tas upp långsamt, men har också en längre verkningsstid. Utav dessa individer upplevdes 15 som mer än 50% mindre problematiska, ytterligare 3 individer upplevdes att de hade fått förbättrat beteende. Sederings effekt observerades inte hos någon av hundarna. De som observerade och bedömde skillnader var ägarna själva. (Ogata & Dodman 2011) Denna studie saknar någon form av kontrollgrupp eller baseline. De som gör utvärderingarna på effekt är också ägarna själva, vilket blir en subjektiv bedömning. Däremot går det att argumentera att ägaren har vana att bedöma sitt djur, då dessa har fått medicinering för beteende innan studien gjordes. Det hade varit intressant att göra en studie liknande den som gjorts för detta arbete, där effekten kan mätas under mer kontrollerade former. Då klondin uppges ha en effekt som varar längre är det också intressant med fler studier då det kan underlätta för djurägare med ett preparat som varar en längre tid, däremot finns också risken att djuret är påverkat längre än nödvändigt. Eftersom endast djurägarens uppfattning presenteras så det går inte att jämföra effektiviteten mellan DEX-M och klondin. Däremot är det en indikation på att klondin, som i likhet med DEX-M är en alfa₂, lindrar stress hos hund.

4.9 Eventuella felkällor och störningar

DEX-M bör ha effekt på cirkulationen men också till viss del på rektaltemperatur och AF men har en begränsad möjlighet att ge farmakologisk effekt på mycket stressade och rädda hundar (FASS 2019a). Det sågs ingen effekt på rektaltemperatur, vilket möjligen kan förklaras med att dosen var så låg att effekten uteblev. Majoriteten av hundarna hade en lägre AF under påverkan av DEX-M. Däremot var det den parameter som samtliga DSS ansåg svår att räkna och flera gånger räknades andetag per 10 sekunder istället för per 15 sekunder.

En annan felkälla i studien skulle kunna vara möjligheten att hundarna inte fått i sig hela den dos DEX-M som de fått inför undersökningarna. För att DEX-M ska ha effekt ska det appliceras på slemhinnan i munnen, det ger alltså ingen effekt om det sväljs (FASS 2019a). Vid minst ett tillfälle kunde grön gel observeras vid mungipan på en hund och vit tandkräm på ryggen på en annan, vilket innebär att minst en individ inte fått i sig hela dosen DEX-M. Eftersom hundarna fick vara kvar i stallet efter giva är det möjligt att de har slickat varandra i mungipan eller på annat sätt interagerat som gjort att preparatet inte har fått verka som det ska. DEX-M når toppkoncentration i blodet efter 0,6 timmar, Halveringstiden varierar sedan mellan 0,5–3 timmar hos hund (FASS 2019a). Den kortaste tid som förflöt mellan administrering av DEX-M till undersökning var 42 minuter, så om preparatet administrerats och upptagits korrekt bör det ha haft effekt vid samtliga undersökningar. I studien Korpivara et al. (2017a) så instruerades ägarna att ge preparatet en timme innan eller när symptom uppstod. Det tas sedan inte upp hur många ägare som valde att ge preparatet förebyggande alternativt när symptom uppstod. Det indikerar att även om substansen gavs sent så gav den ändå önskad effekt i sinom tid. I studien som tittar på om DEX-M kan ha effekt på illamående i samband med bilfärd administreras preparatet två timmar i förväg (Amat et al. 2017).

En stor stressfaktor togs bort från momentet genom att hundarna fick vara kvar i sina stallar några meter ifrån platsen för undersökningsrummet, istället för att vänta i ett väntrum med andra människor eller hundar. Om möjligheten hade givits att sätta upp ett väntrum är det dock troligast att det hade fått vara tomt då vi hade begränsad tillgång på deltagare. Det som kunde ha varit intressant i ett tomt väntrum är ifall DEX-M hade kunnat ges på plats och samtidigt observerat hunden allteftersom preparatet får effekt. Det var inte heller möjligt att ha full kontroll på situationen och ibland uppkom störningar som inte gick att förhindra. En sådan störning var till exempel att den skötare som jobbar med hundarna kom in i rummet, som ofta gjorde att hunden på undersökningsbordet började vifta på svansen. En annan att det fanns en torktumlare i rummet bredvid som kunde sätta igång. Om dessa störningar hände under en blodtrycksmätning valdes det senare att ta bort dem eftersom det fanns en misstanke att det kunde påverka hunden och därmed mätvärdena. En av tikarna löpte också under hela perioden som experimentet utfördes, vilket förutom att störa tiken i sig också kan ha påverkat de två hanhundar som behandlades efter henne. Dock kan argumentet framföras att preparatet bör ha effekt även vid oväntade störningar.

Ambitionen var att ha med ett jämnt antal mellan tikar och hanar för att få ett bättre underlag. Då hade fler jämförelser mellan könen kunnat göras; tillexempel så visade värdena för puls olika resultat mellan hanar och honor. Med fler hanar hade det gått att avgöra ifall det var en slump eller ej. De övriga hundarna används i undervisningen och då fanns inte möjligheten att använda samma individer varje gång. De sex som deltog i experimentet är ännu inte aktiva i undervisning och var därför tillgängliga under hela studien. Det fanns en skillnad i hur hundarna har hållits sedan de kom till Sverige. Medan de fyra honorna har fått sitta tillsammans i ett eget stall har hanarna suttit ihop med två andra beaglar. Dessa två äldre hanarna

är mycket mer tränade i sociala sammanhang och man kan tänka sig att detta har haft inverkan på de yngre hanarnas förmåga att hantera stressade situationer. Däremot är det en god praxis i enlighet med 3R metoden.

Vid de olika behandlingsomgångarna träffade hundarna en ny person för att upprätthålla ett visst stressmoment. En dag innan experimentet började samlades alla och genomförde en hel behandling var, på andra hundar än de som deltog i studien, för att säkerställa att alla gjorde likadant. Trots det märktes det efterhand att vissa moment utfördes på lite olika sätt. Momentet där DSS skulle avvakta efter hund och hundförare var inropade ställde sig alla på lite olika ställen, vilket gör att personerna var olika nära hunden när den först kom in. Handen som sträcktes fram när hunden var uppe på bordet var alternerande knuten och öppen. I stort utfördes dock samma moment och vilken effekt dessa små skillnader hade är svårt att avgöra. På de båda baselinebehandlingarna var det samma person som utförde behandlingen för att det skulle bli så liten skillnad som möjligt. DSS vana att läsa av och anpassa sig till individen kan också spela in. Även om ett beslut togs innan experimentets början att interaktionen med hundarna skulle vara begränsad finns det en risk att omedvetna rörelser, ljud eller liknande har gjorts för att lugna hunden. Varje DSS uppmärksammade också olika saker vid de olika behandlingsomgångarna och vad eller hur mycket som antecknades i protokollen om upplevelsen skiljde sig. Hundföraren uppmärksammade också att hundarna betedde sig olika med varje person. Om detta beror på preparatet de fått eller personen är svårt att avgöra.

4.10 Framtida undersökningar

Som en pilotstudie visar experimentet att DEX-M har en hjälpande effekt på stressade hundar under ett klinikbesök. För att fastställa det här rekommenderas vidare studier. Ett större antal individer bör ingå i försöket för att få ett bättre underlag. Detta för att säkerställa att små förändringar får ett starkare statistiskt värde. Samt att det fortfarande finns ett gott underlag även om en individ måste uteslutas. Detta experiment exkluderade helt ett väntrum, som kan ha mycket inverkan på djurets stressnivå. Fördelen att inte ha det med är att man får samma situation och inga andra störningar, och det är bara själva besöket som testas. Det skulle däremot vara intressant att se vilken påverkan ett väntrum har på en individ som har fått ett lugnande preparat, även om detta väntrum inte har några andra djur. En tanke är att göra testet helt i ett väntrum, där preparatet administreras i början av väntetiden och sedan iaktta eventuella förändringar på hundens beteende. Möjligen bör experimentet utföras i en miljö där det inte riskerar att störas, däremot bör DEX-M tåla störmoment för att det ska fungera i vardagslivet. I dagens forskningsläge är det svårt att jämföra denna studie som varit experimentell med övriga studier, där majoriteten varit kliniska.

Frågan om vem som ska genomföra undersökningen bör också diskuteras. Om det är viktigt att det blir likadant varje gång så är det bättre att samma person utför alla undersökningar. Däremot riskerar det att en individ vänjer sig vid denna person om det görs upprepande behandlingar och därför uppvisar ett lugnare beteende. Finns

möjligheten går det att träna en längre tid tillsammans innan experimentet påbörjas, för att säkerställa att alla gör likadant. Det går också att konstruera tester åt de som utför behandlingen för att säkerställa att alla gör likadant. Alternativt att endast testa ett preparat åt gången, så krävs det färre upprepningar.

I studien valdes att endast använda non-invasiva mätmetoder och moment som var praktiskt möjliga att genomföra. Denna undersökning saknade framförallt någon mätmetod som kunde analysera blodvärden. I en framtida studie är det rekommenderat att ett blodprov tas för att mäta stressmarkörer i blodet, såsom kortisol, noradrenalin och adrenalin. Samt för att kontrollera om individen har fått i sig en tillräcklig mängd av den substans som testas. Det diskuterades också att göra ett EKG för att få en tillförlitlig puls när hunden tvingas att ligga stilla på bordet. Detta exkluderades främst för att det var tidskrävande samt att hunden redan tvingades att ligga still på bordet under blodtrycksmätningen och petMAP mäter även puls.

DEX-M har en dosberoende sederande och analgetisk effekt. Så en fråga är hur mycket analgetisk effekt DEX-M har i så här låga doser. Eftersom smärta är en viktig del att bedöma under vissa klinikkbesök kan det vara ett alternativ att undersöka hur koncentrationen av dexmedetomidin i blod är kopplat till smärtlindring.

Det vore intressant om ett liknande experiment görs i framtiden och ett större fokus läggs på att analysera hur hunden upplever situationen. Om möjligheten att tolka beteende inte finns på plats rekommenderas det att man spelar in experimentet i rörlig bild så att sådan expertis kan bli aktuellt i efterhand. Alternativt går det att använda de inspelade filmerna från undersökningarna.

4.11 Framtida användningsområden

Det finns fler alternativa områden som DEX-M skulle kunna användas inom. När Ogata & Dodman (2011) testar den alternativa alfa2 klondin så gör de det på hundar som redan söker för problematiskt beteende. Det är inte orimligt att även DEX-M skulle kunna hjälpa till vid dessa tillfällen.

I en högre dos (1mg/m^2 kroppsytan jämfört med DEX-M: $125\text{ }\mu\text{g/m}^2$) har detomidin munhålegel visats ha god sederande effekt för mindre ingrepp på hund (Messenger et al. 2016). En detomidin munhålegel med lägre dos än föregående nämnda studie, men högre än DEX-M (0.35 mg/m^2 kroppsytan), testades på sex friska hundar. Bedömningen var att de blev lättare att hantera, visade mindre ångest men reagerade fortfarande på ljudstimuli och kunde själva resa sig upp och gå efter undersökningen (Hopfensperger et al. 2013). Detta visar att i framtiden kan möjligheten finnas att sedera djur med munhålegel, och därav utesluta ett stick. Att administrera munhålegel kräver mindre fasthållning av patienten (Hopfensperger et al. 2013). Därav kan det ge individen en bättre upplevelse av besöket och underlätta framtida hantering.

I en ännu opublicerad artikel av Landsberg et al. (u.å.) testas DEX-M även på katter under bilfärd (se bilaga 2). I studien visas en signifikant skillnad på kortisolnivåer, samt slickande om munnen (Landsberg et al.).

4.12 Konklusion

Den övergripande jämförelsen mellan DEX-M och placebo visar en signifikant skillnad. DEX-M har en stressreducerande effekt på hundarnas fysiologiska parametrar vid klinikbesök. De parametrar som mättes var AF, HF, MAP, puls, rektaltemperatur och interaktion. Andningsfrekvens är lägre för majoriteten av individer under påverkan av DEX-M. Hjärtfrekvens har generellt ett lägre värde än puls, vilket kan bero på att situationen är mindre stressande eller att petMAP inte är lika korrekt i sin mätning. Däremot har fortfarande majoriteten av individerna ett lägre värde vid DEX-M än vid placebo. Tillvägagångssättet att mäta puls med petMAP går att diskutera om det är tillförlitligt. Däremot stämmer resultatet överens med HF i relation till höjning och sänkning i samband med placebo och DEX-M på majoriteten av individerna. Temperatur visade ingen skillnad, vilket kan indikera på att dosen på DEX-M är så pass låg att en sänkning av temperaturen inte sker. Alla utom en individ visade ett lägre värde på MAP vid DEX-M i jämförelse med placebo. Ingen större skillnad sågs på individernas vilja att interagera med DSS vare sig de fått DEX-M eller placebo.

Referenser

- Amat, M., LeBrecht, S., Garcia-Morato, C., Temple, D., Salichs, M., Prades, B., Camps, T. & Manteca, X. (2017). Preventing travel anxiety using dexmedetomidine hydrochloride oromucosal gel. *Proceedings of the 11th International Veterinary Behaviour Meeting*. Samorin, Slovakien 14-16 september 2017, ss. 20-22
- Amat, M., Salichs, M., Temple, D., Garcia-Morato, C., Camps, T. & Manteca, X. (u.å). *Use of dexmedetomidine hydrochloride oromucosal gel to reduce fear in dogs with noise phobias*. [Opusculat material]
- Beerda, B., Schilder, M.B.H., van Hooff, J.A.R.A.M., de Vries, H.W. & Mol, J.A. (1998). Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, vol. 58, ss. 365-381
- Bragg, R.F., Bennett, J.S., Cummings, A. Quimby, J.M. (2015). Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 246 (2), ss. 212-215
- Campbell, W. & Pratt, P. (1992). *Behavior Problems in Dogs*. Goleta: American Veterinary Publications, Inc
- Cooper, B., Mullineaux, E. & Turner, L. (2011). *BSAVA Textbook of Veterinary Nursing*. 5. Uppl. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Döring, D., Roscher, A., Scheipl, F., Küchenhoff, H. & Erhard, M.H. (2009). Fear-related behaviour of dogs in veterinary practice. *The Veterinary Journal*, vol. 182, ss. 38-43
- FASS (2019b). Dexdomitor <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20130925000039> [2018-04-18]
- FASS (2019b). Sileo <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20130925000039> [2018-03-08]
- Hopfensperger, M., Messenger, K., Papich, M. & Sherman, B. (2013). The use of oral transmucosal detomidine hydrochloride gel to facilitate handling in dogs. *Journal of veterinary Behaviour*. 8, ss 114-123
- Korpivaara, M., Huhtinen, M., Aspegren, J. & Overall, K. (2017b). Oromucosal dexmedetomidine gel for alleviation of fear and anxiety in dogs during minor veterinary or husbandry procedures. *Proceedings of the 11th International Veterinary Behaviour Meeting*. Samorin, Slovakien 14-16 september 2017, ss. 22-23
- Korpivaara, M., Laapas, K., Huhtinen, M., Schöning, B. & Overall, K. (2017a). Dexmedetomidine oromucosal gel for noise-associated acute anxiety and fear in dogs—a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Veterinary Record*, vol. 180 (14), ss. 356-362

- Landsberg, G., Dunn, D., Keys, M. & Korpivaara, M. (u.å.). Anxiolytic effect of dexmedetomidine oromucosal gel (Sileo) and gabapentin in feline travel anxiety model [Opublicerat material]
- Lind, A-K., Hydbring-Sandberg, E., Forkman, B. & Keeling, L.J. (2017). Assessing stress in dogs during a visit to the veterinary clinic: Correlations between dog behavior in standardized tests and assessments by veterinary staff and owners. *Journal of Veterinary Behaviour*, vol. 17, ss. 24-31
- Lund, J., Agger, J. & Vestergaard, K. (1996). Reported behaviour problems in pet dogs in Denmark: age distribution and influence of breed and gender. *Preventive Veterinary Medicine*, 28, ss 33-48
- Marino, C.L., Cober, R.E., Iazbik, M.C. & Couto, C.G. (2011). White-coat effect on systemic blood pressure in retired racing greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 25, ss. 861-865
- Mariti, C., Raspanti, E., Zilocchi, M., Carlone, B. & Gazzano, A. (2017). Guardians' Perceptions of Dogs' Welfare and Behaviors Related to Visiting the Veterinary Clinic. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, vol. 20:1, ss. 24-33
- Messenger, K., Hopfensperger, M., Kynch, H. & Papich, M. (2016). Pharmacokinetics of detomidine following intravenous or oral-transmucosal administration and sedative effects of the oral-transmucosal treatment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 77(4), ss. 413-420
- Mills, D.S., Ramos, D., Estelles, M.G. & Hargrave, C. (2006). A triple blind placebo-controlled investigation into the assessment of the effect of dog appeasing pheromone (DAP) on anxiety related behaviour of problem dogs in the veterinary clinic. *Applied Animal Behaviour Science*, vol.98, ss. 114-126
- Norlén, P. & Lindström, E. (2014). *Farmakologi*. 3. uppl., Stockholm: Liber AB
- Ogata, N. & Dodman, N. (2011). The use of clonidine in treatment of fear based behaviour problem in dogs: an open trial. *Journal of Veterinary Behaviour*, 6, ss. 130-137
- Thomas, J. & Lerche, P. (2016). *Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians*. 5. St. Louis, Missouri: Elsevier

Tack

Framförallt vill vi tacka vår handledare Lena Olsén som förutom att vara ett kontinuerligt stöd för oss under hela projektarbetet, dessutom hjälpte oss att utforma och genomföra experimentet.

Emma Hörning, som tar hand om SLU's undervisningshundar, tack för att vi fick störa genom att uppta hela ditt kontor för att använda som vårt undersökningsrum.

Till Julia Bengtsson och Fanny Sandqvist, som vi utförde experimentet med.

Vi vill också tacka SLU för att vi fick tillgång till undervisningshundarna samt deras lokaler.

Till Marta Amat som var vänlig nog att skicka oss bitar av sin opublicerade forskning.

Till vår examinator Sanna Truelsen Lindåse som kom med flera värdefulla insikter och tips.

Bilaga 1

Hund: _____

Datum: _____

Klockan: _____

Tidsåtgång: _____

Rumstemp: _____

- Ropa in ägaren, flytta dig från dörren, hälsa välkommen och låt denne ta upp hunden på bordet
- Ta andningsfrekvens utan att störa hunden
- Håll fram handen ca 5 sekunder och se om hunden interagerar
- Ta på handskar och låt hunden lukta på stetoskopet. Sätt det mot pälsen och glid ner mot hjärtat

Per 15 sekunder		Avvikelser
Interaktion golv	Ja / Nej	
AF		
Interaktion Bord	Ja / Nej	
Puls		

- Be ägaren lägga hunden ner
- Använd kuff 4, sätt så långt in mot svansroten det går
- Låt mätaren ligga på bordet medan den mäter

Blodtryck	Systoliskt	Diastoliskt	MAP	Puls	Avvikelser
BT 1					
BT 2					
BT 3					
BT 4					
BT 5					

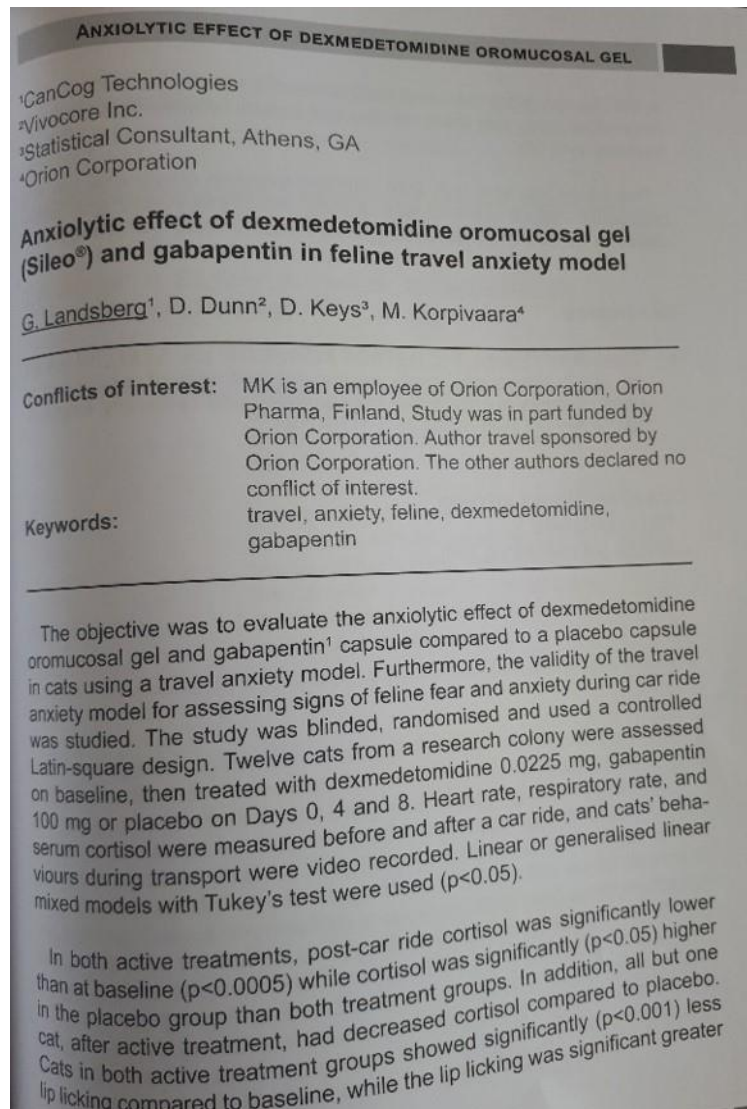
- Låt hunden ställa sig upp
- Lägg handen vid svansroten, förvarna hunden att tempen kommer genom att vidröra och peta

Grader Celsius		Avvikelser
Temp		

- Räkna andningsfrekvens innan ägaren får ta ner hunden från bordet och gå

Per 15 sekunder		Avvikelser
AF		

Bilaga 2



Bilaga 3

POSTER, ANIMAL BEHAVIOUR, RESEARCH

Use of dexmedetomidine hydrochloride oromucosal gel to reduce fear in dogs with noise phobias

Marta Amat¹, Marta Salichs², Déborah Temple¹,

Camino García-Morato¹, Tomàs Camps¹, Xavier Manteca¹

¹.School of Veterinary Medicine (Autonomous University of Barcelona).
Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) 08193.

Marta.amat@uab.es

² ECUPHAR Veterinaria S.L.U.

C/. Rio de Janeiro 60 - 66, planta 13
08016 Barcelona – Spain

Noise phobias are very common in dogs and have a strong negative effect on the animal welfare. The main part of the treatment is the application of a desensitization protocol (using sound recordings), but oftentimes using an anxiolytic product is helpful. As catecholamines are involved in fear, drugs acting upon adrenergic receptors have the potential to modulate the fear response and may therefore be useful in the treatment of phobias.

This preliminary study looks at the effectiveness of Sileo 0.1 mg / ml oromucosal gel (dexmedetomidine hydrochloride), an alpha-2 agonist, to reduce fear during the noise exposure. 43 dogs with phobias noises were included in the study and each dog was its own control. Sileo was administered 1 hour before the noise exposure. The owners completed the same questionnaire twice. Questionnaire 1 described the previous dog's response and questionnaire 2 described the dog's behaviour under Sileo effect. **SAS**

According these preliminary results, dogs under Sileo effect, cowered ($p = 0.01$), panted ($p = 0.009$), eliminated ($p = 0.005$), trembled ($p = 0.0002$), tried to escape ($p = 0.02$) less often than dogs in the control group and were more responsive to the owners' call ($p = 0.02$). According to these results, Sileo can be a good choice to prevent the onset of symptoms of acute fear in specific events.

Sherman, B.L., Mills, D.S. 2008. Vet Clin North Am 38, 1081-1106.

Segurson, S.A., Serpell, J. A., Hart, B. J. 2005. J Am Vet Med Assoc; 227:1755–61.

Wells, D.L., Hepper, P.G. 2000. Appl Anim Behav Sci; 69: 55–65

Levine, E.D., Mills, D.S. 2008. Vet Rec; 162: 657–9.